

Meropenemの各種実験動物における体内動態

住田能弘・納田浩司・多田央子・上月庸生

加藤益弘・奥田隆夫・深澤万左友

住友製薬株式会社研究所*

新規カルバペネム系抗菌剤であるmeropenem(MEPM)のマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルにおける体内動態について検討した。

これら6種の実験動物にMEPMを20mg/kg静脈内に単回投与したときの血漿中濃度推移は、マウスからイヌまでほぼ動物種の体表面積が大きくなるに従って持続的になり、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルおよびイヌにおける血漿中濃度半減期はそれぞれ4.5, 3.0, 12.9, 20.8, 30.9および40.8分であった。MEPMの血漿中濃度半減期は、対照薬として用いたimipenem/cilastatin(IPM/CS)のそれと比べ、マウスおよびラットにおいて約1/2~1/3、モルモットにおいてはほぼ同等の長さであった。また、各動物における尿中排泄率はそれぞれ34.1, 25.0, 42.5, 34.6, 25.7および49.8%であった。

マウスおよびモルモットにMEPMを5~50mg/kg投与した際の分布容積および血漿中濃度半減期はほぼ一定であり、投与量と血中濃度曲線下面積との間に比例関係が認められ、分布および排泄過程が投与量に非依存的であることが示唆された。

マウス、ラットおよびモルモットにおけるMEPMの臓器内濃度は血漿で最も高く、次いでマウスおよびラットにおいてそれぞれ肝>腎>心>肺>脾臓および腎>肝>心>脾>肺の順に高かった。一方、モルモットにおいては血漿に次いで肺>心>腎>脾>肝臓の順に高く、モルモットにおける肝臓の濃度は低かった。

また各動物由来の10%肺ホモジネート中のMEPM(20 μ g/ml)の半減期は、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルでそれぞれ84, 42, 1976, 247, 1000および209分であった。

さらにMEPMの各種動物腎臓由来のdehydropeptidase-I(DHP-I)に対する安定性は動物種によって著しく異なっており、マウス、ウサギ、サル由来のDHP-Iに対してはimipenem(IPM)に比して不安定であったが、モルモット、ブタ、イヌおよびヒトのDHP-Iに対してはIPMより安定であった。ヒト由来のDHP-Iに対するMEPMおよびIPMのKm, Vmax, Vmax/Kmはそれぞれ2.0(mM), 0.090(μ moles/min/enzyme unit), 0.045および6.3, 1.0, 0.16であり、MEPMはIPMの約4倍安定であった。

限外濾過膜法を用いたMEPMの血清蛋白結合率はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルについてそれぞれ33.8, 14.1, 15.8, 21.2, 7.5および7.9%であり、またヒトにおいては約13%の結合率を示した。

Key words : Meropenem, 実験動物体内動態

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社によって合成、開発された新規カルバペネム抗生素であり¹⁾、幅広い抗菌スペクトルを有し、ことに緑膿菌に対する強い活性および β -lactamaseに対する高い安定性を示すことが特徴である^{2,3,4)}。

本報ではMEPMのマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルにおける血漿中濃度推移、尿中

排泄率および血清蛋白結合率等について検討し、さらにヒトを含む各種動物腎臓由来のdehydropeptidase-I(DHP-I)に対するMEPMの安定性をIPMのそれと比較したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

MEPMは住友製薬株式会社・研究所において合成し

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

た標品を使用した。Imipenem/ cilastatin(IPM/CS)は市販品を使用し、さらにimipenem(IPM)は市販品より当研究所において分離精製した標品を用いた。

2. 実験動物

次に示す実験動物を使用した。

マウス：ICR系、雄、20g～25g、4週齢、日本チャールズリバーより購入

ラット：SD系、雄、190g～200g、6週齢、日本SLCより購入

モルモット：Hartley系、雄、350g～450g、日本SLCより購入

ウサギ：日本白色在来種、雄、2.4kg～3.0kg、日本動物より購入

イヌ：ビーグル犬、雄、8.7kg～13.5kg、White Eagle Laboratory Inc. より購入

サル：アケザル、雄、6.0kg～7.3kg、インド産、加商(株)を通じて輸入

3. 薬剤の投与法

MEPMおよびIPM/CSはすべて注射用生理食塩液で用時調製した。投与量はいずれの動物種においても20mg/kgを静脈内に単回投与した。マウスおよびラットの場合は尾静脈より、モルモットおよびウサギは耳介静脈より、イヌおよびサルの場合はそれぞれ前肢側皮静脈および後肢伏在静脈より投与した。

4. 検体の採取

4-1) 血漿：薬剤投与後の各測定時間に、マウスおよびラットの場合は眼窩静脈より、モルモットおよびウサギは耳静脈より、イヌおよびサルにおいては前肢側皮静脈より採血した。血液はヘパリナライズしたチューブに移し、冷却遠心した後血漿試料を得た。

4-2) 尿：マウス、ラット、イヌおよびサルは薬剤投与後代謝ケージに入れ、所定時間内の自然尿を採取した。モルモットは薬剤投与後、代謝ケージ内に入れ6時間後開腹して膀胱内より直接採尿し自然排尿に合わせた。ウサギはカテーテルを膀胱内に挿入し溜まった尿を排出させ、37℃に温めた生理食塩水で2～3回膀胱内を洗浄した後に薬剤を投与し、カテーテル法により経時に採尿した。2、4および6時間後には膀胱内を5mlの生理食塩水で2回洗い洗液も尿に合わせた。

4-3) 臓器：組織内分布はマウス、ラットおよびモルモットについて1群3匹を用いて検討した。薬剤投与後、各測定時間にエーテル麻酔下にて腹部を開腹し下大動脈より採血して脱血した後、肝、心、腎、肺および脾臓を摘出し直ちに氷冷保存した。各組織を氷冷生理食塩水で洗浄し、脱湿後、組織重量1に対して

4倍量のM/15リン酸緩衝液(pH7.0)を加えた後、Polytron Homogenizer(Kinematika社製)で氷冷下でホモジネートした。DHP-I活性を失活させるため、ホモジネートを100℃、30秒間加熱処理後、冷却遠心分離(3,000rpm、15分間、4℃)して得られた上清をbioassayに供した。

5. 肺ホモジネート中の安定性

前述と同様の方法にてM/15リン酸緩衝液(pH7.4)を用いて10%肺ホモジネートを作製した。このホモジネート10mlにMEPMを最終濃度20 μ g/mlになるように添加した後、37℃でインキュベートし、所定の時間に1mlを分取し予め氷冷した等量のアセトニトリルと混合して除蛋白を行い、冷却遠心分離(3,000rpm、15分間、4℃)した。上清0.2mlに水0.8mlを加えた後メンブランフィルターで濾過し、その100 μ lをHPLCに注入し定量した。肺ホモジネートの代わりにリン酸緩衝液を用いて同様の操作を行い比較することにより、10%肺ホモジネートからMEPMを2.5～20 μ g/mlの濃度範囲において100%回収できることを確認した。

6. 各種動物由来DHP-Iの精製およびDHP-I安定性

2の項に示した動物の他、ブタ(伊藤ハムより購入)およびヒト由来の腎臓から、CAMPBELL⁵⁾およびSUGIURA⁶⁾の方法に準じてDHP-Iを部分精製した。腎臓を細かく刻んだ後ホモナイズし、n-ブタノールで可溶化した後、アセトン沈殿、硫酸アンモニウム沈殿を経て、イオン交換およびゲル濾過によるクロマトグラフィーを行うことにより部分精製DHP-Iを得た。酵素活性はglycyldehydrophenylalanine(Gdp)を基質として用いて、UV法にて測定し、1分間にGdpを1 μ M加水分解する酵素活性を1 unitとした。

DHP-Iに対するMEPMおよびIPMの安定性は0.02unit/mlの酵素を使用しUV法で測定し、Lineweaver-Burk plotからKmおよびVmaxを算出し、Vmax/Kmを比較することにより検討した。

7. 血清蛋白結合率

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルの血清は個々の実験動物から得た新鮮血清を、ヒト血清は市販品(Human Serum: Flow Laboratory Inc.)を、さらにヒト血清アルブミン(HSA: Sigma)は血清等張緩衝液(pH7.4)を用い8%に調製したものを用いた。各種血清500 μ lにM/15リン酸緩衝液(pH7.4)に溶解したMEPMを最終濃度20 μ g/mlになるように添加し、37℃、30分間インキュベートした後、MPS-3 Centrifree(Amicon)を用いて2,000 \times g、30分間遠心限外濾過を行い、濾液を直接HPLCに注入して濾液中の

MEPM濃度を測定し蛋白結合率を求めた。

8. 薬剤濃度測定法

8-1) 微生物学的定量法(Bioassay法)：血漿、尿および組織内中のMEPM濃度については前報⁷⁾に、また、IPMの濃度については既報⁸⁾に従い、bioassay法により測定した。

8-2) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)：

a) 肺ホモジネートについては次に示す条件で測定した。

測定機器：島津LC-4A

分析カラム：Nucleosil 5C₁₈(住友化学工業、4.6mm id×150mm)

移動相：0.1% ドデシル硫酸ナトリウム含有pH2.8 クエン酸-リン酸緩衝液(citrate 8.84g/l, Na₂HPO₄ 2.25g/l)：アセトニトリル=3:1

流速：1.0ml/min

検出：300nm UV

b) 蛋白結合率については以下の条件で測定した。

測定機器：島津LC-4A

分析カラム：Hypersil ODS (SHANDON, 3 μm 4.6mm id×100mm)

移動相：0.1% 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム含有pH3.0クエン酸-リン酸緩衝液

(citrate 8.35g/l, Na₂HPO₄ 2.92g/l)：メタノール=85:15

流速：1.5ml/min

検出：300nm UV

9. 薬動力学的解析(薬物速度論的解析)

薬剤を静脈内投与したときの血漿中濃度-時間曲線は、主としてone-compartment open modelに従って解析した。ただし、ウサギおよびイヌにおいてはtwo-compartment open modelにより解析した。解析には日本電気PC-9801を使用し、YAMAOKAら⁹⁾のMULTI(非線形最小二乗法)を用いてsimulation curveを求め薬動力学的パラメーターを算出した。

II. 結 果

1. 各種動物の血漿中濃度推移

MEPMをマウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルおよびイヌに静脈内投与したときの血漿中濃度推移をFig. 1に示した。

本剤の血漿中濃度推移は、マウスからイヌまではほぼ動物種の体表面積が大きくなるに従って持続的になった。血漿中濃度-時間曲線はウサギおよびイヌではbi-exponentialに、その他の動物種においてはmono-exponentialになった。Two-およびone-compartment open modelに従って解析した薬動力学的パラメーターをTable 1に示した。マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルにおける血漿中半減期はそれぞれ4.5, 3.0, 12.9, 20.8, 40.8および30.9分であった。また、血中濃度曲線下面積(AUC)はそれぞれ417,

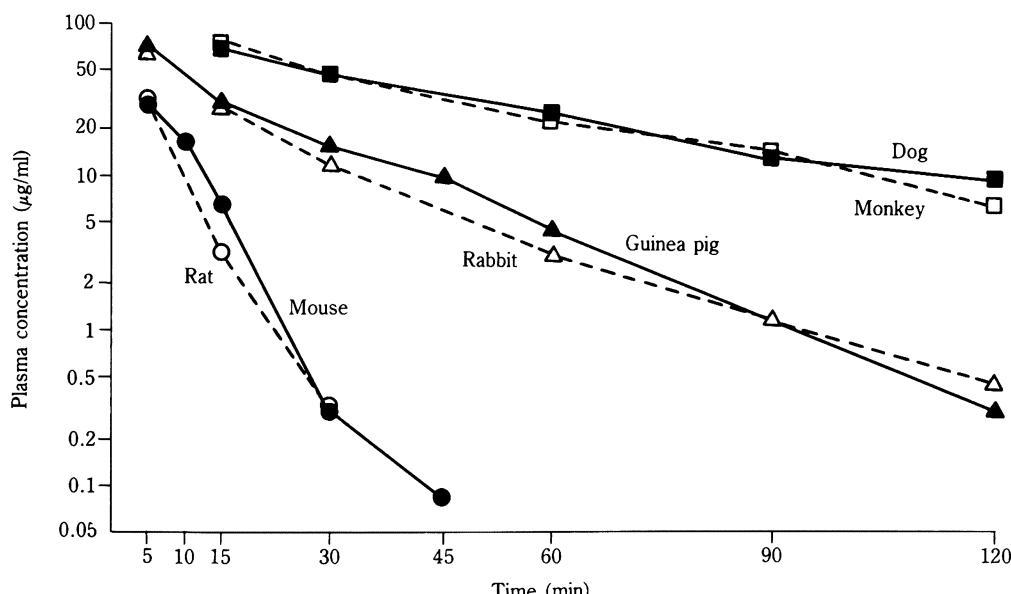


Fig. 1. Plasma concentration of meropenem after a single intravenous administration of 20 mg/kg to various experimented animals.

433, 1540, 1400, 4160および $4590\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ であった。

2. MEPMおよびIPM/CSの血漿中濃度半減期の比較

MEPMおよびIPM/CSの20mg/kgをマウス、ラットおよびモルモットに静脈内投与した血漿中濃度半減期をTable 2に示した。マウスおよびラットにおけるMEPMの血漿中濃度半減期は、IPM/CSのそれの約1/2～1/3であり、モルモットにおいてはほぼ同等の長さであった。

3. 各種動物の尿中排泄

MEPMをマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルに静脈内投与したときの尿中排泄率をTable 3に示した。モルモットにおける尿中排泄率はそれぞれ42.5および49.1%であったが、そ

の他の動物種においては約25～34%であった。

4. 用量相関

マウスおよびモルモットにMEPMを5～50mg/kg投与した際の血漿中濃度を解析して得られた各パラメーターをTable 4に示した。モルモットの50mg/kg投与においてわずかに半減期が長くなり、これにともなってこの投与量におけるAUCが若干大きくなる傾向が認められたが、いずれの動物種においても分布容積および血漿中半減期はほぼ一定であり、また投与量とAUCとの間に比例関係が認められ、分布および排泄過程が投与量に非依存的であることが示唆された(Fig. 2)。

5. 組織内濃度

MEPMをマウス、ラットおよびモルモットに投与したときの各種臓器内濃度をTable 5に示した。MEPM

Table 1. Pharmacokinetic parameters of meropenem intravenously administered to experimental animals at a dose of 20 mg/kg

Species (n)	Co ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (min)	Vd (ml/kg)	Cltot (ml/min/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)
Mouse (3)	64.0	4.5	312	47.9	417
Rat (4)	99.8	3.0	200	46.2	433
Guinea pig (4)	82.2	12.9	243	13.0	1540
Rabbit ^{a)} (4)	99.2	20.8	428	14.3	1400
Beagle dog ^{a)} (5)	133	40.8	257	4.4	4590
Rhesus monkey (3)	93.4	30.9	214	4.8	4160

^{a)}Parameters of meropenem were derived from two-compartment open models.

Table 2. Plasma half-lives of meropenem and imipenem/cilastatin intravenously administered to experimental animals at a dose of 20 mg/kg

Antibiotic	Plasma half-life (min)		
	Mouse	Rat	Guinea pig
Meropenem	4.5	3.0	12.9
Imipenem/cilastatin	8.6	7.7	14.8

Table 3. Urinary excretion of meropenem intravenously administered to experimental animals at a dose of 20 mg/kg

Species (n)	Urinary excretion (% of dose)		
	0 ~ 6 h	6 ~ 24 h	Total
Mouse (3)	32.7 ± 7.0	1.4 ± 0.9	34.1 ± 6.1
Rat (3)	24.7 ± 6.6	0.3 ± 0.3	25.0 ± 6.6
Guinea pig (4)	41.7 ± 5.5	0.7 ± 0.4	42.5 ± 5.9
Rabbit (4)	34.6 ± 1.9	— ^{a)}	34.6 ± 1.9
Beagle dog (5)	49.1 ± 8.4 ^{b)}	—	49.1 ± 8.4
Rhesus monkey (3)	25.7 ± 12.1 ^{b)}	—	25.7 ± 12.1

^{a)} Not tested ^{b)} 0 ~ 8 h urine

の組織内濃度はいづれの動物種においても血漿で最も高かった。次いでマウスおよびラットにおいてそれぞれ肝>腎>心>肺>脾臓および腎>肝>心>脾臓>肺の順に高く、一方モルモットにおいては血漿に次いで肺>心>腎>脾>肝臓の順であり、モルモットにおいてMEPMは肺への移行性が高く肝臓への移行性は低かった。

6. 肺ホモジネート中での安定性

各動物由来の肺ホモジネート中でのMEPMの安定性をTable 6に示した。MEPM(20 μ g/ml)の10%肺ホモジネート中での半減期は、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルそれぞれ84, 42, 1976, 247, 1000および209分であった。

7. DHP-I 安定性

MEPMの各種動物腎臓由来のDHP-Iに対する安定

性をIPMのそれとVmax/Kmを比較することにより行った(Table 7)。MEPMのDHP-Iに対する安定性は動物種によって著しく異なっており、マウス、ウサギ、サル由来のDHP-Iに対してはIPMに比して不安定であったが、モルモット、ブタ、イヌおよびヒトのDHP-Iに対してはIPMより安定であった。ヒト由来のDHP-Iに対するMEPMおよびIPMのKm, Vmax, Vmax/Kmはそれぞれ2.0(mM), 0.090(μ moles/min/enzyme unit), 0.045および6.3, 1.0, 0.16であり、MEPMはIPMに比べて約4倍安定であった。

8. 血清蛋白結合率

Table 8にMEPMの遠心限外濾過膜法による血清蛋白結合率を示した。MEPMの各種動物血清に対する結合率はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルについてそれぞれ、33.8, 14.1, 15.8, 21.2,

Table 4. Dose effect on the pharmacokinetic parameters of meropenem in mice and guinea pigs

Species (n)	Dose (mg/kg)	C_0 (μ g/ml)	$T_{1/2}$ (min)	Vd (ml/kg)	Ctot (ml/min/kg)	AUC (μ g·min/ml)
Mouse (3)	5	11.8	4.7	424	62.8	79.6
	20	51.0	4.6	392	58.7	340
	50	112	4.8	445	64.6	774
Guinea pig (4)	5	21.1	11.0	237	14.9	335
	20	77.0	12.9	260	14.0	1430
	50	160	16.1	296	12.7	3030

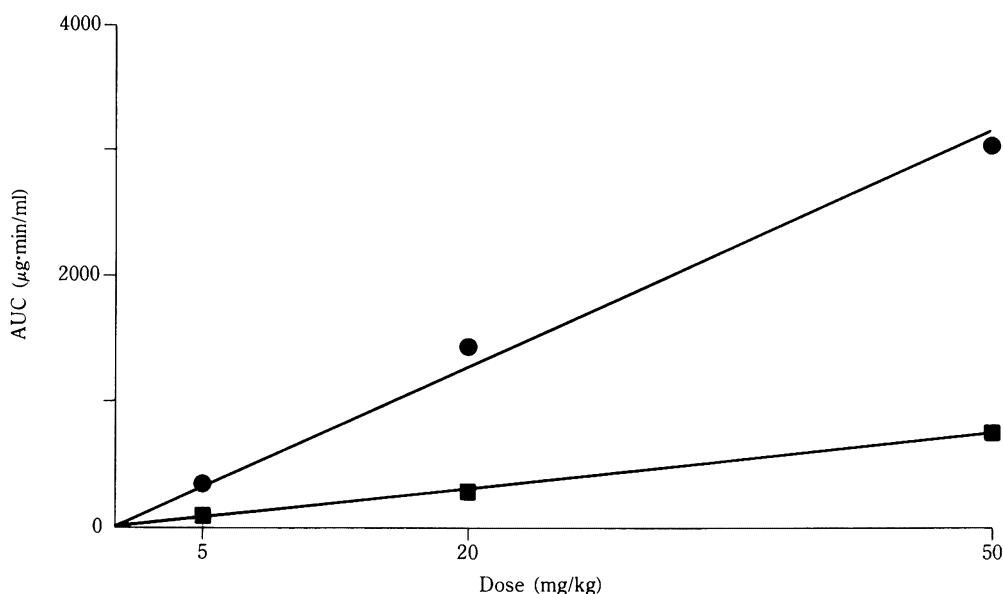


Fig. 2. Dose effect of meropenem on its AUC in mice (■) and guinea pigs (●).

Table 5. Tissue distribution of meropenem in mice, rats and guinea pigs

Species (n)	Tissue	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
Mouse (3)	Liver	11.0	3.91	0.94	— ^{a)}
	Kidney	8.98	1.00	—	—
	Lung	1.36	0.33	—	—
	Heart	4.88	0.63	—	—
	Spleen	0.93	—	—	—
	Plasma	32.5	5.10	0.62	0.24
Rat (3)	Liver	6.22	0.87	—	—
	Kidney	25.8	2.67	—	—
	Lung	—	—	—	—
	Heart	3.85	—	—	—
	Spleen	2.38	1.07	—	—
	Plasma	25.8	2.30	0.17	—
Guinea pig (3)	Liver	1.98	1.33	0.65	—
	Kidney	18.0	17.2	6.43	0.97
	Lung	39.1	15.2	4.02	0.58
	Heart	22.8	9.03	2.98	—
	Spleen	2.77	0.93	—	—
	Plasma	60.7	25.8	7.33	1.14

^{a)}Not detected. The assay limits were below 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Table 6. Stability of meropenem against 10% lung homogenate from experimental animals

Species	Residual % of meropenem ^{a)}				$T_{1/2}$ (min)
	1 min	60 min	120 min	240 min	
Mouse	105	70.2	40.0	15.1	84
Rat	102	42.1	14.5	N.D. ^{b)}	42
Guinea pig	97.6	97.7	88.5	86.5	976
Rabbit	99.8	83.6	68.3	51.1	247
Beagle dog	105	96.7	94.3	87.7	1000
Rhesus monkey	98.7	68.5	54.2	43.1	209

^{a)}Initial concentration of meropenem was 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

^{b)}Not detected. The assay limit was below 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Table 7. Kinetics of hydrolysis of meropenem by renal dehydropeptidase-I (DHP-I) from various animals

Source of DHP-I	Meropenem			Imipenem		
	Km ^{a)}	Vmax ^{a)}	Vmax/Km	Km	Vmax	Vmax/Km
Mouse	5.0	5.0	1.0	3.0	1.6	0.53
Rat	3.2	2.8	0.88	8.3	8.3	1.0
Guinea pig	8.3	0.91	0.11	13	14	1.1
Rabbit	1.9	5.7	3.0	2.8	2.5	0.89
Swine	8.3	1.0	0.12	11	11	1.0
Beagle dog	14	2.0	0.14	17	14	0.82
Rhesus monkey	10	56	1.7	4.8	2.9	0.43
Human	2.0	0.090	0.045	6.3	1.0	0.16

^{a)}Km and Vmax values are expressed in mM and $\mu\text{moles}/\text{min}/\text{enzyme unit}$, respectively.

7.5および7.9%といずれの動物種においても低い値であった。またヒトにおいても約13%と低い結合性を示した。

III. 考 察

MEPM 20mg/kgを各種動物に静脈内投与したときの血漿中濃度および尿中排泄率について述べた。MEPMの血漿中濃度推移は、マウスからイヌまではほぼ動物種の体表面積が大きくなるに従って持続的になった。マウスおよびラットにおける血漿中半減期はそれぞれ4.5および3.0分と著しく短く、サルおよびイヌにおいてはそれぞれ30.9および40.8分と比較的長かった。マウスおよびラットにおけるMEPMの血漿中半減期はIPM/CSのそれの約1/2~1/3であり、モルモットにおいては両剤ともに13~14分とほぼ同じ長さの半減期を示した。また各動物におけるMEPMの尿中排泄率は、モルモットで42.8%イヌで49.8%と比較的高かったものの全般としては低い尿中回収率であった。

IPMは腎の刷子縁膜上に存在するDHP-Iに加水分解を受け、尿中回収率が低いことが知られている¹⁰⁾。従ってMEPMにおいてもこれら動物種の腎DHP-Iに分解されるため尿中回収率が低い可能性が考えられた。MEPMはモルモット、ブタ、イヌおよびヒトのDHP-Iに比較的安定性であり、モルモットおよびイヌで尿中回収率が高かったことと相関している。しかしながら、マウス、ラット、ウサギおよびサルといったDHP-Iに不安定である動物種において安定性と尿中回収率との相関性が低かった。これは腎を通過する速度のファクターも関わっているためではないかと考えられた。

一方、ウサギおよびサルにおけるMEPMのDHP-I安定性は、マウスおよびラットのそれに比べより不安定であるが、血漿中半減期はウサギおよびサルにおいて長くマウスおよびラットで短かった。またモルモッ

トおよびイスのDHP-Iに対してMEPMは安定であるにもかかわらず、モルモット血漿中半減期はウサギやサルよりも短かった。従って血漿中半減期の長さは各種動物の腎DHP-Iに対する安定性では説明できない。

HIROTAら¹¹⁾はラットにおいて肺にも免疫学的および酵素学的に腎と同質のDHP-Iが存在し、その加水分解活性は腎の約2倍に達すると報告しており、上記の差異に対してMEPMの肺中での安定性が関与している可能性が考えられた。事実MEPMのマウスおよびラットの肺中濃度は血漿中濃度から推定されるより明らかに低く、これは肺への移行性の低さに起因するというよりも、むしろこれら動物種の肺ホモジネート中で著しく不安定であるという結果に対応しており、マウスおよびラットの肺中においてもDHP-Iに分解されるものと考えられた。従ってマウスおよびラットの肺においてMEPMが分解されるために血漿中半減期が著しく短いと考えられた。またウサギおよびサルにおいてはマウスおよびラットに比べ肺中での安定性が半減期に影響しているものと思われた。またモルモットおよびイヌにおいては腎DHP-Iと同じく肺中においてもMEPMは安定であった。

さらに、マウスおよびラットにおけるIPM/CS投与時のIPMの肺中濃度はMEPMと比べ著しく高く、これに対しモルモットにおいては、IPMよりもむしろMEPMの肺中濃度の方が高かった(data not shown)。これらのことはマウスおよびラットの肺中におけるIPMの分解がcilastatinによって抑制するために肺中濃度が高く検出され、かつIPMの血漿中半減期がMEPMのそれと比べて長くなること、および、モルモットにおいてはIPMとMEPMの肺中での安定性がほぼ同等であり、従って同様な血漿中半減期を示すことを示唆するものであると考えられた。

以上のことから全般的にみて血漿中半減期は腎DHP-Iの安定性よりもむしろ肺中での安定性に依存しているのではないかと考えられたが、必ずしも肺中での安定性と半減期が相関しない動物種もあり、これは肺中でのDHP-Iの分布および局在性、あるいは活性の差によるものであり、使用した肺ホモジネートの状態では膜酵素であるDHP-Iの局在を反映していないことによるものかもしれない。しかしながら血漿中半減期の長さについては、尿細管分泌による腎クリアランスの影響も無視できないため、この点について詳細に検討しなければ肺中安定性だけで結論付けられないと考えられた。

MEPMの血清蛋白結合率は7~34%といずれの動物種においても低かった。このことはMEPMの各種動物

Table 8. Protein binding of meropenem in various sera^{a)}

Serum	Binding (%)
Mouse	33.8 ± 2.7
Rat	14.1 ± 1.1
Guinea pig	15.8 ± 2.0
Rabbit	21.2 ± 2.0
Beagle dog	7.5 ± 4.2
Rhesus monkey	7.9 ± 2.5
Human	12.8 ± 4.4

^{a)}Serum protein binding was determined by ultracentrifugation method using 20 µg/ml of meropenem.

における体内動態に対して血清蛋白結合率はほとんど影響を及ぼしていないものと考えられた。

以上、実験動物種でのMEPMの動態について述べてきたが、MEPMのヒト腎DHP-Iに対する安定性は、比較的尿中回収率の高かったモルモットやイス由來のDHP-Iに対する安定性よりもさらに約2~3倍高いことを考え合わせると、MEPMはヒトにおいて高い尿中回収率が得られるものであると予想された。

文 献

- 1) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM- 7338 structure- activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990
- 2) Edwards J R, Turner P J, Wannop C, Withnell E S, Grindey A J, Nairn K: *In vitro* antibacterial activity of SM- 7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 215~222, 1989
- 3) Neu H C, Novelli A, Chin N X: *In vitro* activity and β -lactamase stability of a new carbapenem, SM- 7338. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1009~1018, 1989
- 4) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem SM- 7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 5) Campbell B J, Lin Y C, Davis R V, Ballew E: The purification and properties of a particulate renal dipeptidase. *Biochim Biophys Acta* 118: 371~386, 1986
- 6) Sugiura M, Ito Y, Hirana K, Sawaki S: Purification and properties of human kidney dipeptidases. *Biochim Biophys Acta* 522: 541~550, 1978
- 7) 富尾貞治, 納田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemのヒト体液および組織内濃度測定法. *Chemotherapy* 40 (S-1): 114~122, 1992
- 8) 今朝洞忠孝, 朝日良成, 橋爪照隆: Imipenem (MK-0787)の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 33 (S-4): 275~281, 1985
- 9) Yamaoka K, Tanigawa Y, Nakagawa T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharm Dyn* 4: 879~885, 1981
- 10) Norbby S R, Alestig K, Bjornegard B, Burman L A, Ferber F, Huber J L, Jones K H, Kahan F M, Kahan J S, Kropp H, Meisinger M A P, Sundelof J G: Urinary recovery of N-formimidoyl thienamycin (MK0787) as affected by coadministration of N-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 300~307, 1983
- 11) Hirota T, Nishikawa Y, Igarashi T, Kitagawa H: Characterization of dehydropeptidase I in the rat lung. *Eur J Biochem* 160: 521~525, 1986

PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM, A NEW CARBAPENEM
ANTIBIOTIC, PARENTERALLY ADMINISTRATED TO
LABORATORY ANIMALS

Yoshihiro Sumita, Hiroshi Nouda, Eiko Tada, Tsuneo Kohzuki, Masuhiro Kato,

Takao Okuda and Masato Fukasawa

Research Laboratories, Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.

1-98 Kasugade-naka, 3-chome, Konohana-ku, Osaka 554, Japan

The pharmacokinetics of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, were studied in mice, rats, guinea pigs, rabbits, dogs and monkeys. The peak plasma levels of MEPM intravenously administered at a dose of 20 mg/kg were 64.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in mice, 99.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in rats, 82.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in guinea pigs, 99.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in rabbits, 133 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in dogs and 93.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in monkeys. The plasma half-lives of MEPM were 4.5 min in mice, 3.0 min in rats, 12.9 min in guinea pigs, 20.8 min in rabbits, 40.8 min in dogs and 30.9 min in monkeys; the plasma half-lives in mice and rats were about one-half or one-third of those of imipenem (IPM), although MEPM and IPM showed almost the same half-lives in guinea pigs. The urinary excretion rates of MEPM were 34.1% of the dose in mice, 25.0% in rats, 42.5% in guinea pigs, 34.6% in rabbits, 49.1% in dogs and 25.7% in monkeys. A dose-proportionality study was conducted with intravenous doses of 5 to 50 mg/kg in mice and guinea pigs. The AUCs were linearly proportional to doses. These findings suggest that tissue distribution and the excretion pathway were independent of administration dose. The tissue levels of MEPM given to mice, rats and guinea pigs by the intravenous route at a dose of 20 mg/kg were the highest in plasma, followed in descending order by liver, kidney, heart, lung and spleen in mice, and kidney, liver, heart and spleen in rats. In guinea pigs, the order was plasma, lung, heart, kidney, spleen and liver. The half-lives of MEPM in 10% lung homogenate from various experimental animals were 84 min in mice, 42 min in rats, 1210 min in guinea pigs, 247 min in rabbits, 1000 min in dogs and 209 min in monkeys. The stability of MEPM against renal dehydropeptidase-I (DHP-I) varied greatly with the animal source of the enzyme. MEPM was more easily hydrolyzed than IPM by DHP-I from mice, rabbits and monkeys, but was more stable than IPM in guinea pigs, dogs and human DHP-I. The serum protein bindings of MEPM were 33.8% in mice, 14.1% in rats, 15.8% in guinea pigs, 21.2% in rabbits, 7.5% in dogs, 7.9% in monkeys and 13% in humans.